

**PEMODELAN TIGA DIMENSI (3D) IKATAN HASIL  
*DOCKING* MOLEKULAR TURUNAN DIKETOPIPERAZIN  
(DKP) DENGAN Bcl-2 PADA SEL MCF-7**

**SKRIPSI**



Oleh:  
**YUNYATI LUTHFIYAH**  
**K 100 090 010**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2014**

**PEMODELAN TIGA DIMENSI (3D) IKATAN HASIL  
*DOCKING* MOLEKULAR TURUNAN DIKETOPIPERAZIN  
(DKP) DENGAN Bcl-2 PADA SEL MCF-7**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
di Surakarta**

**Oleh:**

**YUNYATI LUTHFIYAH**

**K100090010**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA**

**2014**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

**PEMODELAN TIGA DIMENSI (3D) IKATAN HASIL  
DOCKING MOLEKULAR TURUNAN DIKETOPIPERAZIN  
(DKP) DENGAN Bcl-2 PADA SEL MCF-7**

Oleh :

**YUNYATI LUTHFIYAH**

**K 100090010**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta

Pada tanggal: Oktober 2014

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Dekan,



**Azis Saifudin, Ph.D, Apt.**

Pembimbing

**Broto Santoso, M. Sc., Apt.**

Penguji

1. Dr. Muhammad Da'i, M. Si., Apt.
2. Ika Trisharyanti D.K., M.Farm., Apt.
3. Broto Santoso, M. Sc., Apt.

1.

2.

3.

## DEKLARASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya bersedia dan sanggup menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku apabila terbukti melakukan tindakan pemalsuan data dan plagiasi.

Surakarta, 20 Oktober 2014

Peneliti



(Yuniyati Luthfiyah)

## KATA PENGANTAR



*Assalamu'alaikum Wr. Wb*

*Alhamdulillahirobbil'alamiin*, skripsi yang berjudul “PEMODELAN TIGA DIMENSI (3D) IKATAN HASIL *DOCKING* MOLEKULAR TURUNAN DIKETOPIPERAZIN (DKP) DENGAN Bcl-2 PADA SEL MCF-7” ini, dapat diselesaikan dan diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Dalam pelaksanaan penelitian sampai penyelesaian skripsi ini, banyak pihak yang telah membantu dan memberi dukungan. Maka pada kesempatan kali ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Azis Saifudin, Ph.D, Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
2. Ibu Arifah Sri Wahyuni, M.Sc, Apt., selaku dosen pembimbing akademik.
3. Bapak Broto Santoso, M. Sc., Apt., selaku dosen pembimbing penelitian.
4. Bapak M. Da'i, M.Sc., Apt. dan Ibu Ika Trisharyanti D.K., M.Farm., Apt., selaku dosen penguji.
5. Keluarga penulis, yaitu Mas Rendi Handoko, Ibu Siti Aminah, dan saudara.
6. Bapak dan Ibu Dosen dan staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
7. Tim peneliti *Molecular Docking* atas bantuan dan motivasinya.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang disusun ini masih banyak memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan dan perkembangan selanjutnya.

*Wassalaamu'alaikum Wr. Wb*

Surakarta, 20 Oktober 2014

Penulis

( Yuniyati Luthfiyah )

## DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
DEKLARASI .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR LAMPIRAN .....	viii
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
INTISARI .....	x
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	2
D. Tinjauan Pustaka .....	3
1. <i>Docking</i> Molekular .....	3
2. MCF-7 ( <i>Michigan Cancer Foundation-7</i> ).....	3
3. Bcl-2 .....	4
a. Golongan Bcl-2.....	4
b. Mekanisme aksi Bcl-2 .....	4
4. Diketopiperazin .....	6
E. Keterangan Empiris .....	8
BAB II. METODE PENELITIAN .....	9
A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	9
B. Alat dan Bahan Penelitian .....	9
1. Alat .....	9
2. Bahan .....	9
C. Tempat Penelitian .....	10
D. Jalannya Penelitian .....	10
1. Penentuan Model Penyakit .....	10

2. Preparasi Protein Target .....	10
3. Validasi Metode .....	11
4. Identifikasi Hasil <i>Docking</i> Ligan Pembanding dan Ligan Uji ...	12
5. <i>Generating</i> Senyawa Penuntun Baru .....	12
E. <i>Docking</i> Molekular .....	13
F. Analisa Hasil ... ..	13
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	14
A. Preparasi Protein dan Ligan .....	14
B. Validasi metode .....	15
C. Preparasi Ligan Pembanding dan Ligan Uji .....	16
D. <i>Docking</i> Ligan Pembanding dan Ligan Uji .....	17
E. <i>Generating</i> Senyawa Penuntun Baru .....	18
F. <i>Fragment Base Drug Design</i> .....	19
G. <i>Molecular Docking</i> Ligan Hasil <i>Fragment Base Drug Design</i> .....	19
H. Analisa Hasil.....	20
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN .....	24
A. Kesimpulan .....	24
B. Saran .....	24
DAFTAR PUSTAKA .....	25
LAMPIRAN .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Interaksi ligan dan protein .....	31
Lampiran 2. Interaksi ligan hasil <i>fragment base drug design</i> dan protein target	34



## DAFTAR SINGKATAN

Ala	Alanin
Apaf-1	apoptosis activating factor-1
Arg	Arginin
Asp	Asparagin
Bcl-2	B-cell lymphoma-2
DKP	Diketopiperazin
DRO	1-(2-{[3-(aminometil)-3,4-dihidro-1hisokuinolin-2-il]karbonil} fenil)-4-kloro-5-metil-N,N-difenilpirazol-3-karboksamid
Fase G2	Fase Gap2
Fase M	Fase Mitosis
Glu	Glutamin
Leu	Leusin
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
Met	Metionin
NF <sub>κ</sub> B	Nuclear Factor Kappa B
P13K/Akt	Phosphoinositide-3-kinase/AKt
P53	Protein 53
Phe	Phenyl
RMSD	Root-Mean-Square Deviation
Ser	Serin
Tyr	Tyrosin
Val	Valin

## INTISARI

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang dimulai dari sekelompok sel-sel kanker yang dapat tumbuh menyerang jaringan sekitarnya atau menyebar (metastasis) ke jaringan lain pada tubuh sebagai akibat dari ketidaknormalan proses apoptosis. Apoptosis dikendalikan oleh keluarga protein Bcl-2 yang terdiri dari pro-apoptosis seperti Bax dan Bak dan anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-X<sub>L</sub>. Sel kanker payudara MCF-7 tidak mengekspresikan caspase-3 sehingga upaya untuk menekan ekspresi Bcl-2 perlu dilakukan agar sel MCF-7 tidak terus-menerus membelah. Pencarian senyawa baru pada proses ini menggunakan metode *molecular docking* dengan *software* PyRx AutoDock-Vina. Proses preparasi ligan dan protein terlebih dahulu dilakukan, kemudian validasi metode penelitian yang digunakan menggunakan ligan DRO dengan hasil RMSD 0,054 dan nilai -6,2 Kkal/mol, preparasi ligan uji dan ligan pembanding, selanjutnya *docking* terhadap ligan-ligan tersebut. Proses ini menunjukkan interaksi antara ligan dan protein yang diamati untuk kemudian digunakan sebagai dasar penyusunan senyawa baru. Senyawa baru tersebut di-*docking* dan diamati kembali interaksi antara ligan dan protein. Nilai ikatan energi ligan baru nDRO -7,1 Kkal/mol, n715 -6,7 Kkal/mol; n099 -6,7 kkal/mol; n236 -6,4 Kkal/mol; n421 -6,1 Kkal/mol dan nDKP2 -6,4 Kkal/mol. Hasil tersebut menunjukkan turunan ligan DRO dan keempat senyawa lainnya memiliki nilai energi ikatan lebih baik dari ligan DRO, sehingga menunjukkan potensi inhibisi aktivitas berlebih Bcl-2 secara *molecular docking*.

**Kata kunci:** *docking* molekular, Bcl-2, MCF-7, kanker payudara